

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

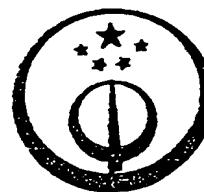
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 93110152.2

[51] Int.Cl⁵

A61K 35/78

[43] 公开日 1993年9月29日

[22] 申请日 93.3.9

[21] 申请人 沈阳药学院

地址 110015 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103
号

[22] 发明人 李向中 张汝华

[74] 专利代理机构 沈阳市专利事务所

代理人 刁佩德 张成宝

THE BRITISH LIBRARY

19 NOV 1993

SCIENCE REFERENCE AND
INFORMATION SERVICE

说明书页数: 8 附图页数:

[54] 发明名称 益津降糖制剂及其制备方法

[57] 摘要

一种治疗糖尿病的益津降糖制剂及其制备方法。该制剂含有仙人掌、人参、白术、茯苓、甘草。其制备过程是将仙人掌肉质茎鲜品压榨出汁与其余四种中药饮片的煎出液混合后，蒸发浓缩成稠膏，或以仙人掌肉质茎干品与其余四种药饮片同置提取罐中制取煎出液，蒸发浓缩成稠膏，再将上述稠膏进行醇沉、过滤、回收乙醇，继续蒸发浓缩至药液中仙人掌含量为 50—200% (g/ml)，冷藏、过滤、分装、密封、灭菌，即制成饮料或其它剂型。

^04V

权 利 要 求 书

1、一种治疗糖尿病的中药益津降糖制剂，其特征是制剂中各组分的重量比为仙人掌肉质茎干品10—40份、人参1.5—3份、白术1.5—3份、茯苓1.5—3份、甘草0.5—1.5份。

2、根据权利要求1所述的中药益津降糖制剂，其特征是制剂中的仙人掌肉质茎干品可用仙人掌肉质茎鲜品代替，其用量为干品：鲜品=1:5。

3、一种治疗糖尿病的中药益津降糖制剂的制备方法，其特征是按量称取所用原料，仙人掌肉质茎干品10—40份、人参1.5—3份、白术1.5—3份、茯苓1.5—3份、甘草0.5—1.5份，先将仙人掌肉质茎干品切成0.5—5cm²的小块，与人参、白术、茯苓、甘草的饮片同置于提取罐中，加入原料总重的10—20倍水，在10—30℃下浸泡6—12小时，加热煮出三次，每次1—3小时，合并煮出液，置蒸发器中，在不超过100℃下蒸发浓缩至20℃时相对密度为1.10—1.25的稠膏止，加稠膏总量1—3倍的药用乙醇进行醇沉、过滤，滤渣用40—80%的乙醇洗涤，合并滤液和洗液，回收乙醇，在不超过100℃下蒸发浓缩至药液中各组分总含量为50—200% (g/ml) 分装、密封，于100—115℃15—30分钟灭菌，制成药液。

4、根据权利要求3所述的制备方法，其特征是按量称取仙人掌肉质茎鲜品50—200份，人参1.5—3份、白术1.5—3份、茯苓1.5—3份、甘草0.5—1.5份，先将仙人掌肉质茎鲜品横切成1—5cm长的块，用压榨机榨取其鲜汁备用，再

将人参、白术、茯苓、甘草的饮片同置于提取罐中，加入四种饮片总重8—15倍量的水，在10—30℃下浸泡6—12小时，加热煎出三次，每次1—3小时，合并煎出液，把上述鲜汁与煎出液混合、拌匀，置蒸发器中，在不超过100℃下蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.10—1.25的稠膏止，加稠膏总量1—3倍的药用乙醇进行醇沉、过滤，滤渣用40—80%的乙醇洗涤，合并滤液和洗液，回收乙醇，在不超过100℃下蒸发浓缩至药液中各组分总含量为50—200% (g/ml) 分装、密封，于100—115℃15—30分钟灭菌，制成药液。

5、根据权利要求3或4所述的制备方法，其特征是将制成的药液在不超过100℃下继续蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.20—1.30的稠膏止，加入稠膏总量1/3—1/5的药用淀粉，混匀，制成颗粒，干燥、装袋，制成颗粒状冲剂。

6、根据权利要求3或4所述制备方法，其特征是将制成的药液在不超过100℃下继续蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.20—1.30的稠膏止，加入稠膏总量1/3—1/5的微晶纤维素或粉状纤维素，混匀，制成颗粒，干燥、分装于胶囊壳中，制成胶囊剂。

7、根据权利要求3或4所述的制备方法，其特征是将制成的药液在不超过100℃下继续蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.20—1.30的稠膏止，加入稠膏总量1/3—1/5的纤维素辅料微晶纤维素或粉状纤维素，再加入稠膏与纤维素辅料总重1/50—1/20的羟丙纤维素或羟甲基纤维素钙，混匀，制粒，干燥、于干颗粒中加入其总重1—30%的羟丙纤维素或羟甲基纤维素钙及0.5—2%的硬脂酸镁混匀，压制成片剂，用丙烯酸树脂包制咸胃溶片。

说 明 书

益津降糖制剂及其制备方法

本发明涉及一种中药制剂，特别是一种适用于治疗糖尿病的益津降糖制剂及其制备方法。

目前，糖尿病（消渴症）已成为常见的慢性病。近年来我国糖尿病的发病率有增高趋势。其病理改变常波及全身各系统的病变，如心血管、肾脏、神经系统以及眼底的慢性病变，严重地危害人体健康。在欧美糖尿病的死亡率列为第三位（除心血管疾病及肿瘤以外）。对糖尿病的研究已受到普遍重视。现有治疗方法一般采用口服降糖药来达到降血糖的目的。常见的西药有磺脲类（如优降糖）及双胍类（如降糖灵）等，这类药虽然近期降糖效果较好，对治疗糖尿病有一定作用，但长期服用对人体有一定的副作用。如降糖灵（Phenformin）属于化学合成药品，是卫生部新药审评委员会指定的阳性对照药。其降糖作用主要通过抑制肠道对葡萄糖的吸收、降低糖异生、抑制胰高血糖素的释放或抑制胰岛素抗体作用来实现的。其副作用主要表现在对血象、肝功、肾功均有一定损害作用，会引起患者糖尿病性心脑血管并发症，容易出现低血糖反应，对胃肠有刺激性，产生厌食、恶心、呕吐甚至腹泻等。因此给患者造成一定的心理压力。尽管现在已有采用中药治疗的方法，但因剂量较大，煎熬、长期服用均不方便，起效慢，故影响其推广应用。

仙人掌 [Opuntia dillenii (ker-Gawl) Haw] 及云南仙人掌 (Opuntia monacantha Haw) 遍布我国南方各省，有野生也有人工栽培，

尤其野生资源极其丰富，迄今尚未被利用。

本发明的目的是提供一种治疗糖尿病的益津降糖制剂及其制备方法，该制剂降血糖作用显著，效果稳定；服用剂量小，无毒副作用，适于糖尿病患者长期服用。其制备方法简便，原料来源充足，可制成各种剂型。

本发明的目的是这样实现的：该制剂中各组分的重量比为仙人掌肉质茎干品10—40份、人参1.5—3份、白术1.5—3份、茯苓1.5—3份、甘草0.5—1.5份。

也可用仙人掌肉质茎鲜品代替干品，其用量为干品：鲜品=1:5。

本发明的制剂制备方法如下：

按量称取所用原料，仙人掌肉质茎干品10—40份、人参1.5—3份、白术1.5—3份、茯苓1.5—3份、甘草0.5—1.5份，先将仙人掌肉质茎干品切成0.5—5cm²的小块，与人参、白术、茯苓、甘草的饮片同置于提取罐中，加入原料总重的10—20倍水，在10—30℃下浸泡6—12小时，加热煎出三次，每次1—3小时，合并煎出液，置蒸发器中，在不超过100℃下蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.10—1.25止，加调膏总量1—3倍的药用乙醇进行醇沉、过滤，滤渣用40—80%的乙醇洗涤，合并滤液和洗液，回收乙醇，在不超过100℃下蒸发浓缩至药液中各组分总含量为50—200% (g/ml) 分装、密封，于100—115℃15—30分钟灭菌，制成药液。

也可按量称取仙人掌肉质茎鲜品50—200份，人参1.5

—3份、白术1.5—3份、茯苓1.5—3份、甘草0.5—1.5份，先将仙人掌肉质茎鲜品横切成1—5cm长的块，用压榨机榨取其鲜汁备用；再将人参、白术、茯苓、甘草的饮片同置于提取罐中，加入四种饮片总重8—15倍量的水，在10—30℃下浸泡6—12小时，加热煎出三次，每次1—3小时，合并煎出液，把上述鲜汁与煎出液混合、拌匀，置蒸发器中，在不超过100℃下蒸发浓缩成稠膏状，至20℃相对密度为1.10—1.25止，加稠膏总量1—3倍的药用乙醇进行醇沉、过滤，滤渣用40—80%的乙醇洗涤，合并滤液和洗液，回收乙醇，在不超过100℃下蒸发浓缩至药液中各组分总含量为50—100% (g/ml) 分装、密封，于100—115℃15—30分钟灭菌，制成药液。

在上述两种方法的基础上，将制成的药液在不超过100℃下继续蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.20—1.30的稠膏止，加入稠膏总量1/3—1/5的药用淀粉，混匀，制成颗粒，干燥、装袋，制成颗粒状冲剂。或将制成的药液在不超过100℃下继续蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.20—1.30的稠膏止，加入稠膏总量1/3—1/5的微晶纤维素或粉状纤维素，混匀，制成颗粒，干燥、分装于胶囊壳中，制成胶囊剂。或将制成的药液在不超过100℃下继续蒸发浓缩成20℃时相对密度为1.20—1.30稠膏止，加入稠膏总量1/3—1/5的纤维素辅料微晶纤维素或粉状纤维素，再加入稠膏与纤维素辅料总重1/50—1/20的羟丙纤维素或羟甲基纤维素钙，混匀，制粒，干燥、于干颗粒中加入其总重1—30%的羟丙纤维素或羟甲基纤维素钙及

0.5—2%的硬脂酸镁混匀，压制成片剂，用丙烯酸树脂包制成胃溶片。

由于本发明采用资源十分丰富的仙人掌为主要原料，再配以益气健脾的人参等常用药材，制成复方制剂，所以制备方法简便，制剂稳定性好。糖尿病属于中医消渴症范畴，阴津亏损、燥热内生是糖尿病发生的基本病理。本发明制剂采用的仙人掌具有性味苦寒、归心、肺、胃经，润燥止渴，清热解毒，行气活血之功能；配用的人参甘温平大补元气，益气生津；白术苦温，健脾补气；茯苓甘淡渗湿，甘草甘平和中益土。上述诸药合用，肺脾之阴可补，肺胃之燥热得清，具有益气生津、清热消湿、活血解毒的功效，与中医治疗糖尿病运用“益气养阴、清热生津”的治则基本相符合，并对糖尿病易合并血症及感染者均有预防和治疗作用。临床观察和动物试验结果表明，采用本发明的制备方法制成的制剂，服用剂量小，无毒副作用，降血糖效果显著，因此，适于糖尿病患者长期服用。

益津降糖口服液临床观察328例，疗程2—3个月，总有效率为86.5%，显效率31.4%。与降糖灵对照组（116例）比较疗效无显著差异。见表1

表1 治疗组与对照组总疗效

	总例数	显效	有效	无效	加重	总有效率
治疗组	328	103	181	44	0	86.5%
对照组	116	36	63	17	0	85.3%
P值	>0.05					

经临床观察益津降糖口服液具有以下优点：

1、具有显著的降血糖作用，其中降低空腹血糖、尿糖、餐后血糖及糖化血红蛋白等各项指标均优于降糖灵。

2、具有显著的降低胆固醇、甘油三酯的作用 ($P < 0.01$)。在保护糖尿病病人血管壁、降低糖尿病性心脑血管并发症方面，显示益津降糖口服液的突出优点。这是降糖灵所无法比拟的。

3、具有提高免疫功能、增强机体抗感染的作用。免疫球蛋白值 (IgG) 在接受治疗后有显著提高 ($P < 0.01$)。这是当今化学合成降糖药 (包括降糖灵) 所不及的。

4、服用本制剂2—3个月，对血象、肝功、肾功、心电等均无明显影响，说明益津降糖口服液安全无毒，是治疗糖尿病理想的中成药。

药效：益津降糖制剂分别给四氯嘧啶高血糖小鼠及大鼠灌服 $30\text{ g}/\text{kg}/\text{日}$ 连续七天，均呈现显著降血糖作用，其效力优于降糖灵 (化学合成药)。耐糖实验证明益津降糖制剂的作用与降糖灵相似。降糖灵 (Phenformin) 是属于化学合成药品 (是卫生部新药审评委员会指定的阳性对照药)，其降糖作用主要是通过抑制肠道对葡萄糖的吸收、降低糖异生，抑制胰高血糖素的释放或抑制胰岛素对抗物的作用来实现的。其副作用有厌食、恶心、呕吐、腹泻或出现低血糖反应等。益津降糖制剂则无上述副作用，更不会出现低血糖反应，这正是本复方制剂的优势所在。

毒理：益津降糖制剂给小鼠灌服 $384\text{ g}/\text{kg}/\text{日}$ 后，无异常所见，观察七天无一例死亡，为成人用量的640倍；腹腔给药小鼠半数致死量为 $46.06 \pm 3.35\text{ g}/\text{kg}$ (95% 平均可

信限)。

给大鼠每日口服益津降糖制剂 (30、15、7.5 g/kg) 连续6个月，对血象、肝功及肾功无明显影响；主要脏器病理检查结果，中、小剂量毒性作用不明显；大剂量可使肾小管上皮的颗粒变性，但停药后即可恢复。综上所述，本复方制剂毒性很小，长期服用安全可靠。

以下结合实施方法对本发明作进一步说明。

实施方法一 益津降糖口服液（饮剂）

首先按量称取仙人掌肉质茎干品10份、生晒人参2份、白术2份、茯苓2份、甘草1份。将仙人掌洗净切成不超过1 cm²的小块，与上述中药饮片同置提取罐中，加15倍处方量的水（宜用蒸馏水），在10—30℃下浸泡过夜（不少于8小时），加热煎煮三次。首次煎2小时，第二次、第三次各1小时，煎煮液分别过滤，合并三次煎煮滤液，于蒸发器中在不超过100℃下蒸发浓缩成20℃时相对密度1.10—1.15的稠膏，加入稠膏总重2倍的药用乙醇，在0—4℃下静置24小时以上，过滤，滤渣用70%乙醇洗2—3次，合并滤液和洗液，回收乙醇，继续浓缩，在不超过100℃下蒸发浓缩至药液中各组分总含量相当药材量的100% (g/ml) 止，在0—4℃下静置48小时，过滤，用蒸馏水补加至规定量，混匀，分装于20ml/支的安瓶或180ml/瓶的容器内，密封，100℃下灭菌30分钟，即得益津降糖口服液或饮剂。每日三次，每次20ml。

采用上述方法制备的益津降糖口服液或饮剂，呈棕红色略粘稠

的液体，相对密度为1.035—1.055，PH值在4.0—6.0之间，经过在37—40℃条件下放三个月以及室温放置二年后，口服液的外观基本无变化。

实施方法二 益津降糖口服液（饮剂）

首先按量称取仙人掌肉质茎鲜品50份、生晒人参2份、白术2份、茯苓2份、甘草1份。将仙人掌洗净切成不超过1cm的块，用压榨机榨取其鲜汁备用。再将上述人参等四味中药饮片同置提取罐中，加入其总量10倍量的水，在10—30℃下浸泡12小时，加热煎煮前向已浸泡药材中补加适量水，使液面高出药材20—30cm，煎煮三次，每次时间依次为2小时、1小时、1小时。煎煮液分别过滤，合并三次煎煮滤液，把上述榨汁与煎煮滤液混合均匀，置蒸发器中在不超过100℃下蒸发浓缩成20℃时相对密度1.10—1.15的稠膏，加入稠膏总重2倍的药用乙醇，在0—4℃下静置24小时以上，过滤，滤渣用70%乙醇洗2—3次，合并滤液和洗液，回收乙醇，继续浓缩，在不超过100℃下蒸发浓缩至药液中各组分总含量相当药材量100%（g/ml）止，在0—4℃下静置48小时，过滤，用蒸馏水补加至规定量，混匀，分装于20ml/支的安瓶或180ml/瓶的容器内，密封，100℃下灭菌30分钟，即得益津降糖口服液或饮剂。每日三次，每次20ml。

实施方法三 益津降糖颗粒剂（冲剂）

取实施方法一或二中已蒸发浓缩至药液中各组分总含量为100%（g/ml）的浓缩液，继续蒸了浓缩成20℃时相对密

度1.24—1.25的稠膏，加入稠膏总重1/3量的淀粉，混匀，制成20目的颗粒，用不低于70℃的温度干燥，分装成袋，每袋5g，制成益津降糖颗粒剂（冲剂）。可用热水溶解后服，或用水冲服，每次一袋，每日三次。

实施方法四 益津降糖胶囊剂

取实施方法三中20℃时相对密度1.24—1.25的稠膏，加入稠膏总重1/3的微晶纤维素，混匀，制成20目的颗粒，在60—90℃下干燥，将干燥的颗粒分装胶囊壳体中，每粒0.5g，制成益津降糖胶囊剂。服用时每次4—8粒，每日三次。

实施方法五 益津降糖片

取实施方法三中20℃时相对密度1.24—1.25的稠膏，加入稠膏总重1/3的微晶纤维素，再加入稠膏与微晶纤维素总重1/20的羟丙纤维素，混匀，制成20目的颗粒，不超过70℃下干燥，于干颗粒中加入其总重3%的羟甲基纤维素钙及1%的硬脂酸镁，混匀压制成0.5g的片，用丙烯酸树脂包制成胃溶片，制成益津糖片。服用时每次4—8片，每日三次。

实施方法六 益津降糖口服液（饮剂）

首先按量称取仙人掌肉质茎干品40份、生晒人参3份、白术3份、茯苓3份、甘草1.5份。其余制备方法同实施方法一。

实施方法七 益津降糖口服液（饮剂）

首先按量称取仙人掌肉质茎干品20份、生晒人参1.5份、白术1.5份、茯苓1.5份、甘草0.5份。其余制备方法同实施方法一。